



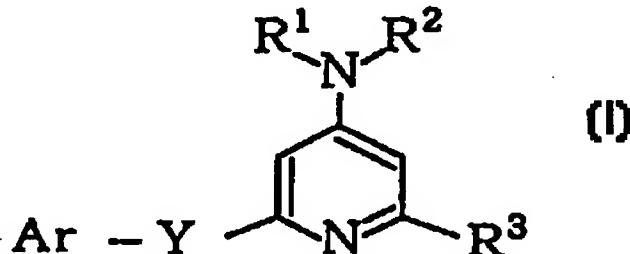
(51) 国際特許分類6 C07D 213/74, A61K 31/44, 31/535, 31/55, C07D 413/06, 401/06, 405/06, 405/12, 401/12	A1	(11) 国際公開番号 WO98/40356 (43) 国際公開日 1998年9月17日(17.09.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01015		
(22) 国際出願日 1998年3月11日(11.03.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/76469 1997年3月12日(12.03.97)	JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 深見竹広(FUKAMI, Takehiro)[JP/JP] 岡本 収(OKAMOTO, Osamu)[JP/JP] 袋田尚宏(FUKURODA, Takahiro)[JP/JP] 金谷章生(KANATANI, Akio)[JP/JP] 伊原正樹(IHARA, Masaki)[JP/JP] 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title: DRUGS CONTAINING AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 アミノピリジン誘導体を有効成分とする薬剤

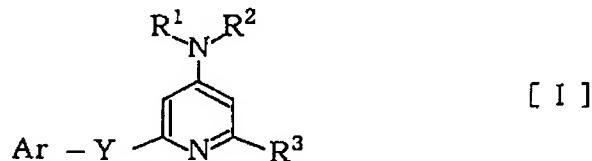
(57) Abstract

Neuropeptide Y receptor antagonists which contain as the active ingredient compounds represented by general formula (I) or salts thereof, wherein Ar represents aryl or heteroaryl; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each represents lower alkyl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be bonded to each other to form alkylene optionally having intervening oxygen or sulfur; R<sup>3</sup> represents amino, lower alkyl or lower alkylamino; Y represents ethylene, trimethylene, vinylene, propylene, -O-CH<sub>2</sub>- or -S-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-NH-.



(57) 要約

本発明は一般式 [I]



[式中、Arはアリール基又は複素芳香環基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介してもよいアルキレン基を；R<sup>3</sup>はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を；Yはエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-若しくは-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤等に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を固定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スウェーデン
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TG	チャード
AU	オーストラリア	GB	英國	MC	モナコ	TJ	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドバ	TM	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TR	トルコメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TT	トリニティ・トバゴ
BF	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	UAG	ウクライナ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサオ	MN	モンゴル	UO	ウガンダ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UZ	米国
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	VN	トイエトナム
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	NE	ニジニノヴォ	YU	ユーゴースラヴィア
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NO	ノルウェー		
CG	コンゴー共和国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CN	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CU	キューバ	KR	韓国	SD	スエーデン		
CZ	クロアチア	KZ	カザフスタン	SSE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LC	セント・ルシア	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LK	セント・ルシア	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LR	スリランカ	SK	スロバキア		
ES	スペイン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		

## 明 細 書

### アミノピリジン誘導体を有効成分とする薬剤

5

#### 技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明のアミノピリジン誘導体を有効成分とする薬剤は、神経ペプチドY受容体拮抗剤として、各種の循環器系疾患、中枢神経系疾患、代謝系疾患等の処置剤として有用である。

10

#### 背 景 技 術

神経ペプチドY（以下NPYと称す）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年、立元等によりブタ脳より初めて単離された〔ネイチャー（Nature）、296巻、659頁（1982年）〕。NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布し、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を司っている。即ち、NPYは中枢においては食欲促進物質として働くとともに、各種ホルモンの分泌又は神経系の作用を介して脂肪蓄積を顕著に促進する。NPYの脳室内連続投与はこれらの作用に基づき、肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自律神経系の機能等にも関係している。更に、末梢では、NPYは交換神経終末にノルエピネフリンと共に存し、交換神経系の緊張性と関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、またノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている〔インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティ（International journal of obesity）、19巻、517頁（1995年）；エンドクリノロジー（Endocrinology）、133巻、1753頁（1993年）；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（British Journal of Pharmacology）、95巻、419頁（1988年）〕。

20

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPY受容体と結合すること

25

30

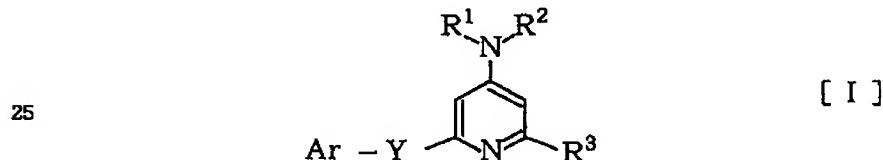
により発現される。したがって、NPYのNPY受容体との結合を阻害すれば、NPYの作用発現を阻止することができる。その結果、NPYのNPY受容体結合に拮抗する物質はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の予防又は治療における有用性が期待できる [トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁 (1994年)]。

本発明に係る化合物と構造的に関連する化合物は、国際公開WO95/33750号公報、特開平1-131157号公報及び特開昭51-36460号公報等に開示されている。特に、特開平1-131157号公報には、本発明に係る(E) - 6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン、(Z) - 6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン及び6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピペリジノピリジンが具体的に記載されている。しかしながら、これら文献には、NPY拮抗作用については全く記載されておらず、また、本発明者らが新たに創製した化合物については何ら具体的に開示も示唆もされていない。

## 発明の開示

本発明の目的は、NPY拮抗作用を有する新規な薬剤を提供することにある。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基

を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3</sup>はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を；Yはエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-若しくは-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物がNPY拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明に係る化合物[I]は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤として有用である。

特に、本発明に係る化合物[I]は、例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

本発明は、一般式[I]で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤及び過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤に関する。

更に、本発明は、一般式[I]で表される化合物のうち、本発明者らが新たに創製した化合物又はその塩に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

低級アルキル基とは、炭素数1ないし7個の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペニチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロピルメチル基、

1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロプロピルプロピル基、2-シクロプロピルプロピル基、3-シクロプロピルプロピル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

5 ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基等が挙げられる。

10 低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし7のアルコキシ基、又は炭素数1ないし3のアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、ペニチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペニチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、1-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、1-シクロプロピルプロピルオキシ基、2-シクロプロピルプロピルオキシ基、3-シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロペニチルメチルオキシ基、2-シクロペンチルエチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられる。

15 低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基を有するアルキルチオ基、即ち、炭素数1ないし7のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペニチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペニチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、1-シクロプロピルエチルチオ基、2-シクロプロピルエチルチオ基、1-シクロプロピルプロピルチオ基、2-シクロプロピルプロピルチオ基、3-シクロプロピルプロピルチオ基、

シクロペンチルメチルチオ基、2-シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

ジ低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

低級アルカノイル基とは、炭素数1ないし8の直鎖状、分岐状又は環状のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

アリール基とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味し、フェニル基、ナフチル基が好適である。

複素芳香環基とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記アリール基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基等が挙げられる。

酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基とは、酸素原子又は硫黄原子を介していてもよい炭素数2ないし6のアルキレン基を意味し、該アルキレン基は隣接する窒素原子とともに、例えばピロリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ヘキサヒドロー-1H-アゼピニル基等を形成する。

一般式 [I] で表される化合物の塩とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性複素環基又はアミノ置換基等の塩基性基に基づく酸付加塩の塩類等が挙げられる。

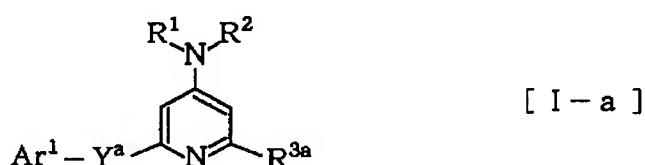
該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

処置剤とは各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

前記一般式 [I] で表される本発明に係る化合物を更に具体的に開示するため、好適な具体例等を挙げて更に詳細に説明する。

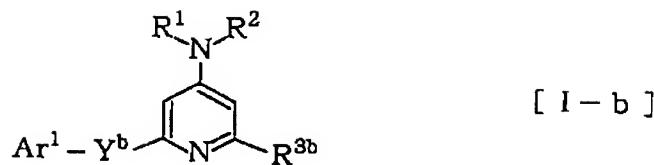
一般式 [I-a]

20

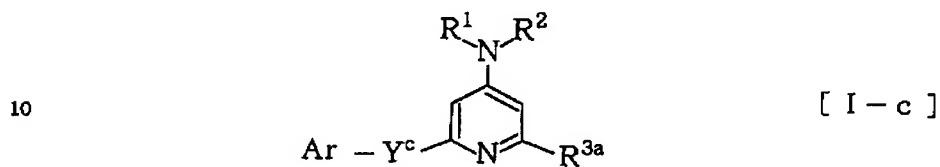


25

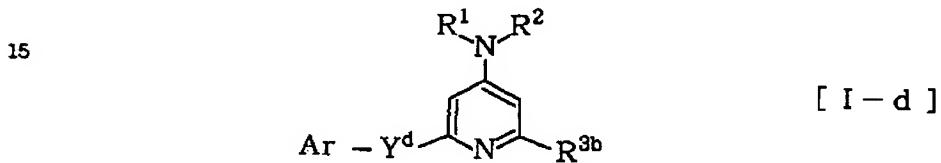
[式中、Ar¹はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R³aは低級アルキル基を；Y¹はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又は-O-CH₂-若しくは-S-CH₂-で表される基を意味し、R¹及びR²は前記の意味を有する] で表される化合物、一般式 [I-b]



5 [式中、 $\text{R}^{3b}$ はアミノ基又は低級アルキルアミノ基を； $\text{Y}^b$ は $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ で表される基を意味し、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記の意味を有する]で表される化合物、一般式 [I - c]



10 [式中、 $\text{Y}^c$ はプロペニレン基又は $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ で表される基を意味し、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^{3a}$ は前記の意味を有する]で表される化合物及び一般式 [I - d]



15 [式中、 $\text{Y}^d$ はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{S}-\text{CH}_2-$ で表される基を意味し、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $20 \text{R}^{3b}$ は前記の意味を有する]で表される化合物は一般式 [I] で表される化合物群に包含される。

25  $\text{Ar}$ はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を意味する。

30 ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基とは、無

置換の前記アリール基若しくは前記複素芳香環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記複素芳香環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

該置換基のハロ低級アルキル基としては、例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、メチレンジオキシ基等、より好ましくはメトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等、より好ましくはメチルチオ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルカノイル基としては、例えばアセチル基等が好適である。

該置換基のアリール基としては、例えばフェニル基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基等が好適である。

Arのアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等が、複素芳香環基としては、例えばピリジル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベ

ンゾオキサゾリル基等が好適である。

したがって、Arとしては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-インドリル基、3-インドリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2-プロモフェニル基、3-プロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、1-メチル-2-インドリル基、1-メトキシ-2-インドリル基、5-メトキシ-2-インドリル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-メチル-4-メチルチオフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-ビフェニル基、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基等が挙げられ、中でもフェニル基、1-ナフチル基、3-ピリジル基、2-インドリル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、5-メトキシ-2-インドリル基、3-メチル-4-メチルチオフェニル基、4-アセチルフェニル基等が好適である。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を意味する。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基としては、隣接する窒素原子とともに、例えばピロリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ヘキサヒドロー-1H-アゼピニル基等、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジノ基を形成する基が好適である。

5 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>としては、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基が好適である。

R<sup>3</sup>はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を意味する。

10 R<sup>3</sup>の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。

R<sup>4</sup>の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

15 R<sup>5</sup>としては、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基が好適である。

Yはエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は- $O-CH_2-$ 、- $S-CH_2-$ 若しくは- $CH_2-NH-$ で表される基を意味する。

15 Yとしては、エチレン基、ビニレン基、プロペニレン基、- $O-CH_2-$ で表される基が好適である。

一般式 [I] で表される化合物の具体例としては、例えば、

20 (1) (E) -6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン、

(2) (Z) -6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン、

25 (3) 6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピペリジノピリジン、

(4) (E) -2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピロリジノピリジン、

(5) (E) -2-メチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジン、

30 (6) (E) -2-[2-(2-ベンゾオキサゾリル)ビニル]-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、

(7) (E) - 2 - [2 - (2-インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(8) (E) - 2 - [2 - [2 - (5-メトキシインドリル)] ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

5 (9) (E) - 2 - メチル - 6 - (2-フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジン、

(10) (E) - 2 - [2 - (2-ベンゾオキサゾリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

10 (11) (E) - 2 - [2 - (2-ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

(12) (E) - 2 - [2 - (3-ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

15 (13) (E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - (2-フェニルビニル) ピリジン、

(14) (E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - [2 - (1-ナフチル) ビニル] ピリジン、

(15) (E) - 2 - メチル - 4 - モルホリノ - 6 - [2 - (1-ナフチル) ビニル] ピリジン、

20 (16) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3-トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

(17) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - [2 - (N-メチルインドリル)] ビニル] - 4 - ピロリジノピリジン、

(18) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

25 (19) (E) - 2 - [2 - [2 - (N-メトキシインドリル)] ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(20) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (2-ピリジル) ビニル] ピリジン、

(21) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3-ピリジル) ビニル] ピリジン、

30

(22) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (4 - ピリジル) ビニル] ピリジン、

(23) (E) - 2 - [2 - (2 - インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

5 (24) (E) - 2 - [2 - (3 - インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

(25) (E) - 2 - [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

10 (26) (E) - 2 - メチル - 4 - ピペリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

(27) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン、

(28) (E) - 2 - (2 - ベンジルビニル) - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

15 (29) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン、

(30) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン、

20 (31) 2 - メチル - 6 - (1 - ナフチル) オキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(32) 2 - メチル - 6 - (2 - ナフチル) オキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(33) 2 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) オキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン、

25 (34) 2 - メチル - 6 - (3 - ニトロフェニル) オキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(35) 2 - (4 - アセチルフェニル) オキシメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(36) 2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) オキシメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

30

(37) 2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、  
(38) 2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
5 (39) 2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)チオメチル-4-ピロリジノピリジン、  
(40) 2-(3,5-ジメチルフェニル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
10 (41) 2-メチル-6-(2-ナフチルオキシメチル)-4-ピペリジノピリジン、  
(42) 2-メチル-6-フェノキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
(43) 2-メチル-6-(1-ナフチル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
15 (44) 2-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
(45) 2-メチル-6-(4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
20 (46) 2-メチル-4-ピペリジノ-6-(3-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン、  
(47) 2-メチル-4-ピペリジノ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン、  
25 (48) 2-(4-プロモフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
(49) 2-メチル-6-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
30 (50) 2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
(51) 2-メチル-6-(1-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン、  
(52) 2-メチル-6-(2-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン、  
(53) 2-(2-ベンズイミダゾリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジ

ノピリジン、

(54) 2-メチル-6-フェニルチオメチル-4-ピペリジノピリジン、

(55) 4-ホモピペリジノ-2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチルピリジン、

5 (56) 2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-モルホリノピリジン、

(57) 2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-N-チアゾリジニルピリジン、

(58) (E)-2-アミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン、

10 (59) (E)-2-アミノ-4-モルホリノ-6-(2-フェニルビニル)ピリジン、

(60) (E)-2-アミノ-4-モルホリノ-6-[2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジン、

15 (61) 2-メチル-6-(1-ナフチルメチル)アミノ-4-ピペリジノピリジン、

(62) 2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピロリジノピリジン、

(63) (E)-2-イソプロピル-6-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジノピリジン、

20 (64) 2-メチル-6-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジノピリジン、

(65) 2-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、

(66) 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、

25 (67) 2-アミノ-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、

(68) 2-メチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、

30 (69) 2-エチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペ

リジノピリジン、  
(70) (E) - 2-エチルアミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン、  
(71) (E) - 2-メチルアミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン、  
5 (72) (E) - 2-メチルアミノ-4-モルホリノ-6-(2-フェニルビニル)ピリジン、  
(73) (E) - 2-メチルアミノ-4-ピロリジノ-6-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ピリジン、  
10 (74) (E) - 2-メチルアミノ-4-ピペリジノ-6-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ピリジン、  
(75) (E) - 2-メチルアミノ-6-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピロリジノピリジン、  
(76) (E) - 2-エチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン、  
15 (77) (E) - 2-(2-フェニルビニル)-6-プロピル-4-ピペリジノピリジン、  
(78) (E) - 2-[2-(4-アミノフェニル)ビニル]-6-メチル-4-ピペリジノピリジン等が挙げられ、中でも化合物番号(1)、(4)、(8)、(16)、  
20 (25)、(26)、(27)、(28)、(29)、(30)、(33)、(35)、(36)、(44)、(46)、  
(49)、(70)、(71)、(73)、(74)の化合物等が好適である。

なお、化合物番号(1)、(2)及び(3)の化合物は特開平1-131157号公報に記載された化合物である。

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明に係る化合物はこれら全ての立体異性体及び互変異性体並びにそれらの混合物をも包含する。

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

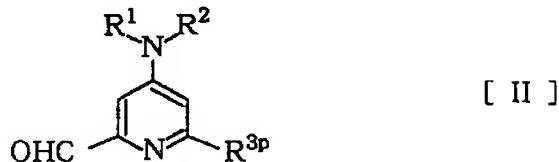
本発明に係る化合物[I]は、例えば下記の製造法又は製造例に示す方法により製造することができる。ただし、本発明に係る化合物[I]の製造法はこ

これら反応例に限定されるものではない。

製造法 1

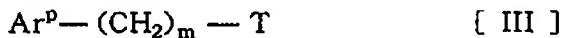
一般式 [II]

5



10

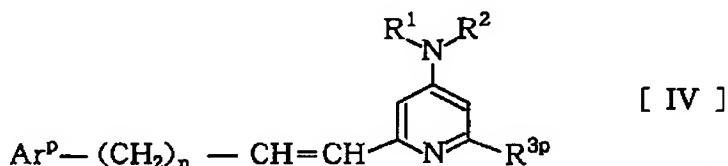
[式中、R<sup>3p</sup>は低級アルキル基又は保護されていてもよいアミノ基若しくは低級アルキルアミノ基を意味し；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [III]



15

[式中、Ar<sup>p</sup>はハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基を有していてよい、アリール基又は複素芳香環基を；mは1又は2を；Tはトリフェニルホスホニオ基、ジメトキシホスホリル基又はジエトキシホスホリル基を意味する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]

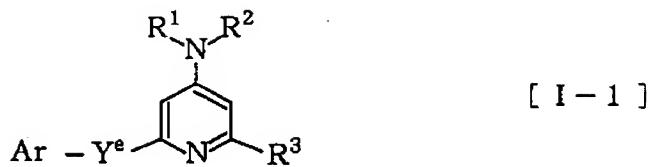
20



25

[式中、nは0又は1を意味し、Ar<sup>p</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3p</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ、保護基を除去するか、又は二重結合を還元することにより、一般式 [I-1]

30



5 [式中、 $\text{Y}^e$ はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又はプロペニレン基を意味し、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

10 製造法1は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の $\text{Y}$ がエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又はプロペニレン基である化合物、即ち、一般式 [I-1] で表される化合物の製造法である。

15 本製造法において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基（又はイミノ基）が存在する場合、当該アミノ基（又はイミノ基）は、適宜、アミノ基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、 $\rho$ -メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、 $\sigma$ -ニトロベンジル基、 $p$ -ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、 $p$ -ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、 $p$ -クロロベンジリデン基、 $\sigma$ -ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、-100 °Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-70 °C~50 °Cである。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

また、上記反応は塩基の存在下に行なうことが好ましく、当該塩基としては例えば水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

当該塩基の使用量は、一般式 [III] で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

更に、本反応は反応を円滑に進めるために、例えば15-クラウン-5等のクラウンエーテル類を添加することもできる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、該化合物の保護基の除去又は二重結合の還元を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I-1] の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン (T.W.Greene) 著、John Wiley & Sons社 (1981年) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば0.01モル~大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

一般式 [IV] で表わされる化合物の二重結合を還元する反応は、通常、不活性溶媒中、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒又は白金触媒等を用いる接触還元により行うことが好ましい。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類又は酢酸等が挙げられる。

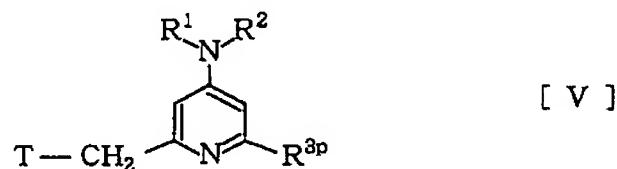
反応温度は、通常、-20°C~100°C、好ましくは0°C~室温である。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧~5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [IV] 1gに対して、通常、0.01~1g、好ましくは0.05~0.2gである。

### 製造法2

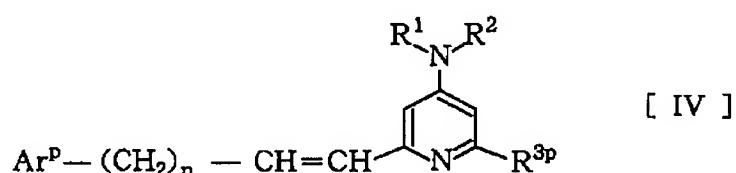
#### 一般式 [V]



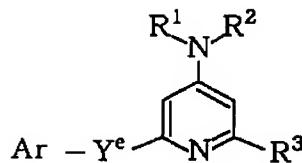
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3p</sup>及びTは前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VI]



[式中、Ar<sup>p</sup>及びnは前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、Ar<sup>p</sup>、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3p</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ、保護基を除去するか、又は二重結合を還元することにより、一般式 [I-1]



[ I - 1 ]

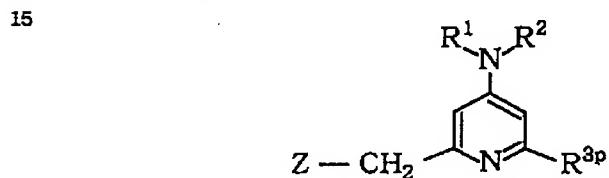
5 [式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びY<sup>e</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物を  
製造することができる。

製造法2は、前記製造法1と同じく、一般式 [I] で表される本発明化合物  
のうち、式中のYがエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又はプロペニ  
レン基である化合物の製造法である。

10 製造法2は、製造法1の原料化合物である化合物 [II] と化合物 [III] を、  
それぞれ化合物 [V] と化合物 [VI] に置き換えた反応に等しく、したがって、  
反応の方法及び条件等は全て製造法1に準じて行うことができる。

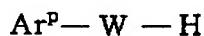
### 製造法3

#### 一般式 [VII]



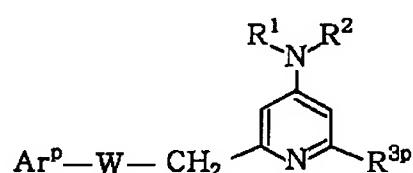
[ VII ]

15 [式中、Zは脱離性基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3p</sup>は前記の意味を有する] で表  
される化合物と、一般式 [VIII]



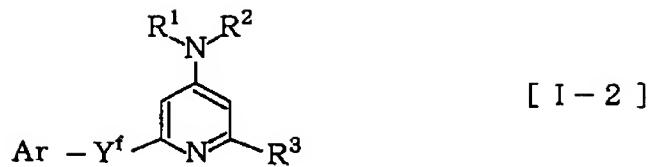
[ VIII ]

20 [式中、Wは酸素原子又は硫黄原子を意味し、Ar<sup>p</sup>は前記の意味を有する] で  
表される化合物とを反応させ、一般式 [IX]



[ IX ]

25 [式中、Ar<sup>p</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3p</sup>及びWは前記の意味を有する] で表される化合物  
とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 2]



5 [式中、Y'は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-\text{CH}_2-$ で表される基を意味し、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

10 製造法3は、一般式[I]で表される本発明化合物のうち、式中のYが $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-\text{CH}_2-$ で表される基である化合物、即ち、一般式[I-2]で表される化合物の製造法である。

Zで示される脱離性基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

15 一般式[VII]で表される化合物と一般式[VIII]で表される化合物との反応は、化合物[VII]と化合物[VIII]の両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。またこの反応は反応を円滑に進めるため塩基の存在下に行うこともできる。

20 当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

25 当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又はピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましく、該塩基は、通常、化合物[VII]又は化合物[VIII]に対して等モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルが用いられる。

30 反応温度は、通常、-70~100°C、好ましくは-20°C~50°Cである。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1～24時間である。

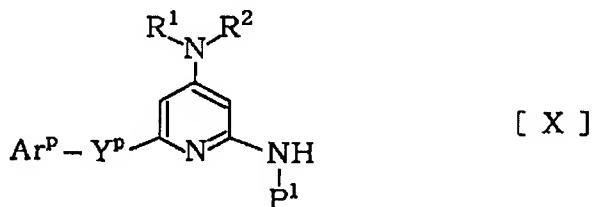
反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-2] の化合物を製造することができる。

5 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

#### 製造法4

##### 一般式 [X]

10



15

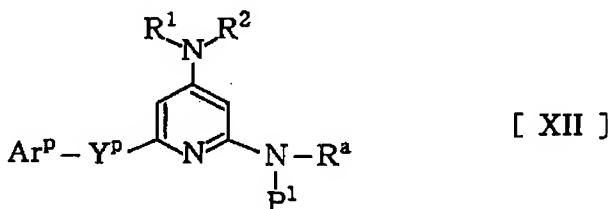
[式中、P¹は水素原子、低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基又は低級アルコキシカルボニル基を；P²は水素原子又はアミノ基の保護基を；Y²はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH₂-、-S-CH₂-若しくは-CH₂-NP²-で表される基を意味し、Ar²、R¹及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [XI]

20

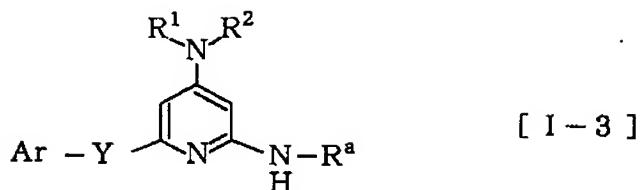


[式中、R¹は低級アルキル基を意味し、Zは前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [XII]

25



[式中、Ar²、P¹、R¹、R²、R³及びY²は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-3]



5

[式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>及びYは前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

製造法4は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>a</sup>が低級アルキルアミノ基である化合物、即ち、一般式 [I-3] で表される化合物の製造法である。

一般式 [X] で表される化合物と一般式 [XI] で表される化合物との反応は、化合物 [X] と化合物 [XI] の両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

また、上記反応は塩基の存在下に行なうことが好ましく、当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基が好ましい。

当該塩基の使用量は、通常、一般式 [X] で表わされる化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

反応温度は、通常、-78°C~100°C、好ましくは0°C~70°Cである。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-3] の化合物を製造することができる。

P<sup>1</sup>が低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基又は低級アルコキシリボニル基の場合、これらはアミノ基の保護基に準じて処理することができる。

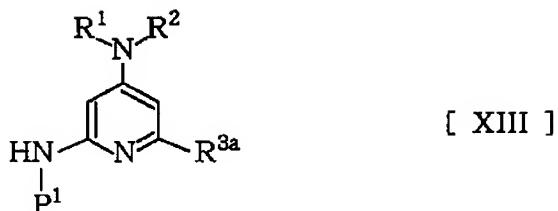
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適

用できる。

製造法5

一般式 [XIII]

5



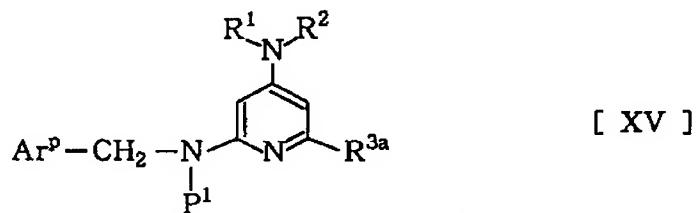
10

[式中、R<sup>3a</sup>は低級アルキル基を意味し、P<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XIV]



15

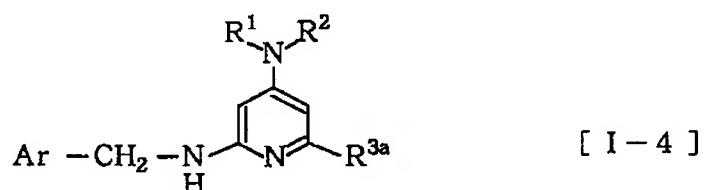
[式中、Ar<sup>p</sup>及びZは前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [XV]



20

[式中、Ar<sup>p</sup>、P<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3a</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-4]

25



[式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3a</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

30

製造法5は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のR<sup>3</sup>が低級アルキル基であり、かつYが-CH<sub>2</sub>-NH-で表わされる基である化合物、即

ち、一般式 [I - 4] で表される化合物の製造法である。

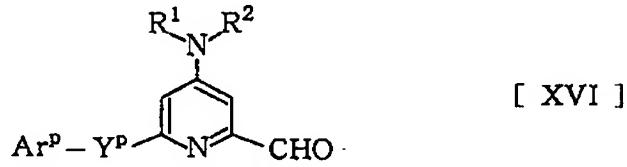
一般式 [XIII] で表される化合物と一般式 [XIV] で表される化合物との反応は、前記製造法 4 における一般式 [X] で表される化合物と一般式 [XI] で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

5 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I - 4] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

10 製造法 6

一般式 [XVI]



15

[式中、 $Ar^p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $Y^p$  は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XVII]



20

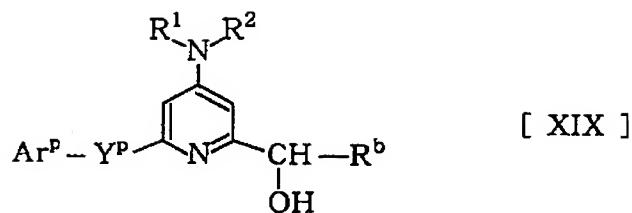
[式中、 $R^b$  は低級アルキル基を； $X$  はハロゲン原子を意味する] で表される化合物又は一般式 [XVIII]



25

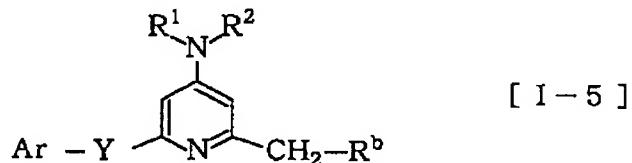
[式中、 $R^b$  は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [XIX]

5



[式中、 $\text{Ar}^p$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^b$ 及び $\text{Y}^p$ は前記の意味を有する]で表される化合物とし、次いで水酸基を還元的に除去し、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 5]

10



[式中、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^b$ 及び $\text{Y}$ は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

15

製造法 6 は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の  $\text{R}^s$  が  $-\text{CH}_2-\text{R}^b$  で表わされる基である化合物、即ち、一般式 [I - 5] で表される化合物の製造法である。

20

一般式 [XVI] で表される化合物と一般式 [XVII] 又は一般式 [XVIII] で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。

反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-70^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

25

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

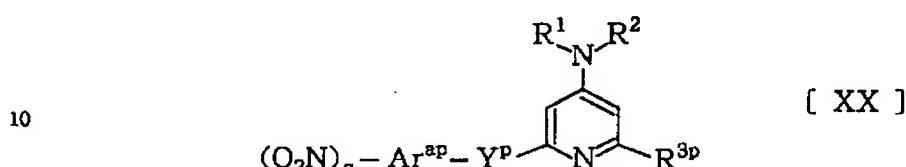
化合物 [XIX] の水酸基の除去は、例えば、酢酸エチル等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、化合物 [XIX] に塩化メタンスルホニルを作用させ、対応するメシラートとした後、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-5] の化合物を製造することができる。

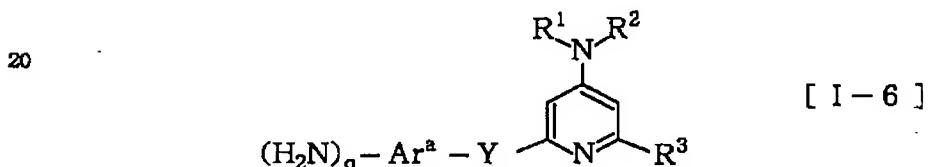
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

5 製造法7

一般式 [XX]



[式中、 $Ar^{sp}$ はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を； $q$ は1又は2を意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{sp}$ 及び $Y^p$ は前記の意味を有する]で表される化合物のニトロ基を還元し、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-6]



[式中、 $Ar^a$ はハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を意味し、 $q$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ 及び $Y$ は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

製造法7は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の $Ar$ が置換基として少なくとも1つのアミノ基を有する化合物、即ち、一般式 [I-6] で

表される化合物の製造法である。

化合物 [XX] のニトロ基の還元は、例えば、含水メタノール、含水エタノール、含水ジオキサン等の溶媒中、鉄粉及び塩化アンモニウムを作用させることにより行うことができる。

5 反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

10 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-6] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

15 上記の方法により得られた一般式 [I]、[I-1]、[I-2]、[I-3]、[I-4]、[I-5] 又は [I-6] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈殿等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

20 一般式 [I]、[I-1]、[I-2]、[I-3]、[I-4]、[I-5] 又は [I-6] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることでき、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

一般式 [II]、[III]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[X]、[XI]、[XIII]、[XIV]、[XVI]、[XVII]、[XVIII] 又は [XX] で表される化合物は例えば市販品を用いるか、公知の方法若しくはそれに準ずる方法又は製造例に記載した方法等により製造することができる。

25 本発明に係る化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例においてNPY拮抗活性を示すことにより証明される。

#### 薬理試験例1 (NPY結合阻害試験)

ヒトNPY Y5受容体をコードするcDNA配列〔国際特許出願WO96/16542号明細書参照〕を、発現ベクターpcDNA3、pRc/RSV(インビトロ・ジェン社製)及びpCI-neo(プロメガ社製)にクローニングした。得られた

発現ベクターをカチオン性脂質法 [Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America]、84巻、7413頁 (1987年) 参照] を用いて宿主細胞COS-7、CHO及びLM (tk-) (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、NPY Y5受容体発現細胞を得た。

NPY Y5受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び 20,000cpm の [<sup>125</sup>I] ペプタイドYY (アマーシャム社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10mM 塩化マグネシウム、1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、0.1% バシトラシンを含む 25mM HEPES 緩衝液、pH7.4) 中で 25 °C、2時間インキュベーションした後、グラスフィルター GF/C にて滤過した。0.3% BSA を含む 50mM Tris 緩衝液、pH7.4 にて洗浄後ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は 1 μM ペプタイドYY存在下で測定し、特異的ペプタイドYY結合に対する被検化合物の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を求めた [エンドクリノロジー (Endocrinology)、131巻、2090頁 (1992年) 参照]。その結果を表に示す。

被検化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
製造例 14	4.1

上記に示すとおり、本発明に係る化合物は NPY Y5受容体に対するペプタイドYY (NPY と同族物質) の結合を強力に阻害した。

以上の結果、本発明に係る化合物 [I] は NPY が関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤、特に例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、

痴呆等の中樞性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤として供することができる。本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1～100mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

## 発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによつて何ら限定されるものではない。

### 実施例1

5 製造例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350  $\mu$  m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れカプセル剤とした。

### 実施例2

10 製造例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410～177  $\mu$  mの大きさの顆粒剤とした。

### 実施例3

15 実施例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製した。

### 実施例4

実施例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

### 実施例5

20 製造例1の化合物0.6部、非イオン系界面活性剤2.4部及び生理的食塩水97部を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行なって注射剤を作製した。

### 製造例1

25 (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] - 4 - ピロリジノピリジンの製造

(1) 2 - エトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジンの製造

2 - エトキシカルボニル - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン

(24.3g) のクロロホルム (300mL) 溶液にチオニルクロリド (8.5mL) を氷

30 冷下滴下し、0 °Cにて1時間攪拌した。反応液に氷、1N水酸化ナトリウム水

溶液を加え液性をアルカリ性としてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し、粗クロリドを得た。粗クロリドのメタノール (250mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (1.3g) を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応液より触媒を濾去し、濾液を濃縮した後、得られた残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を溜去し、表題化合物 (22.7g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.01~2.05 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.33~3.96 (4H, m), 4.44 (2H, q, J = 7.2Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.3Hz)

(2) 2-ヒドロキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジンの製造

2-エトキシカルボニル-6-ヒドロキシメチル-4-ピロリジノピリジン (21.5g) のテトラヒドロフラン (250mL) 溶液に、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (2.62g) をゆっくりと加え、0℃にて9時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物 (26.2g) をゆっくりと加え、室温にて12時間攪拌した。反応液より不溶物を濾去し濾液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を溜去し、固体を得た。得られた固体を冷やした酢酸エチルで洗浄し、表題化合物 (8.8g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.00~2.05 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.30~3.35 (4H, m), 4.51 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.3Hz)

(3) 2-ホルミル-6-メチル-4-ピロリジノピリジンの製造

2-ヒドロキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン (237mg) のメタノール (5mL) 溶液に活性二酸化マンガン (475mg) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-アセトン) で精製し、表題化合物 (78mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.03~2.12 (4H, m), 2.56 (3H, s), 3.35~3.42 (4H, m), 6.42 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.3Hz), 9.98 (1H,

s)

(4) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] - 4 - ピロリジノピリジンの製造

ジエチル (1 - ナフチルメチル) ホスホナート (197mg) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、氷冷下、60% 水素化ナトリウム - 油性 (35mg)、15 - クラウン - 5 (0.02mL) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌した。この混合溶液に 2 - ホルミル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン (112mg) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (96mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01~2.05 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.34~3.38 (4H, m), 6.25 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.44 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.45~7.54 (3H, m), 7.78~7.87 (3H, m), 8.31~8.37 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 15.6Hz)

製造例 1 で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例 1 と同様にして製造例 2~13 の化合物を得た。

製造例 2

20 (E) - 2 - メチル - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピロリジノピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01~2.05 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.32~3.37 (4H, m), 6.17 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.19 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.25~7.37 (2H, m), 7.51~7.58 (3H, m)

製造例 3

25 (E) - 2 - [2 - (2 - ベンゾオキサゾリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98~2.10 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.29~3.40 (4H, m), 6.23 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.29~7.38 (2H, m), 7.47~7.60 (2H, m), 7.69~7.79 (2H, m)

## 製造例4

(E) - 2 - [2 - (2-インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.02~2.06 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.33~3.37 (4H, m), 6.17 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.66 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.07 (1H, td, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.18 (1H, td, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz)

## 製造例5

(E) - 2 - [2 - [2 - (5-メトキシンドリル)] ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99~2.04 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.29~3.34 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.13 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.32 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.3Hz, 8.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J = 16.2Hz), 8.50 (1H, brs)

## 製造例6

(E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (1-ナフチル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (6H, brs), 2.51 (3H, s), 3.30~3.40 (4H, brs), 6.48 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.12 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.43~7.56 (3H, m), 7.76~7.87 (3H, m), 8.30~8.34 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 15.9Hz)

## 製造例7

(E) - 2 - メチル - 6 - (2-フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (6H, brs), 2.48 (3H, s), 3.35 (4H, brs), 6.45 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.08 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.22~7.28 (2H, m), 7.32~7.37 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.54~7.57 (1H, m)

## 製造例 8

## (E) - 2 - [2 - (2 - ベンゾオキサゾリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>5</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59~1.72 (6H, m), 2.50 (3H, s), 3.30~3.42 (4H, m), 6.51 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.30~7.36 (2H, m), 7.51~7.58 (2H, m), 7.69~7.75 (2H, m)

## 製造例 9

## (E) - 2 - [2 - (2 - ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>10</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (6H, brs), 2.42 (3H, s), 3.29 (4H, brs), 6.41 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.33~7.43 (9H, m), 7.77~7.80 (1H, m)

## 製造例 10

## (E) - 2 - [2 - (3 - ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>15</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (6H, brs), 2.51 (3H, s), 3.38 (4H, brs), 6.45 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.19 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.35~7.64 (9H, m), 7.80 (1H, t, J = 1.8Hz)

## 製造例 11

## (E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - (2 - フェニルビニル) ピリジン

<sup>20</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50~1.60 (4H, m), 1.70~1.85 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.49 (4H, t, J = 6.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.20~7.37 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.54~7.62 (2H, m)

## 製造例 12

## (E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] ピリジン

<sup>25</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50~1.63 (4H, m), 1.75~1.90 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.50 (4H, t, J = 6.0Hz), 6.32 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.13 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.42~7.57 (3H, m), 7.76~7.88

(3H, m), 8.31~8.37 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 15.8Hz)

製造例 13

(E) - 2 - メチル - 4 - モルホリノ - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] ピリジン

<sup>5</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 (3H, s), 3.33 (4H, t, J = 4.9Hz), 3.86 (4H, t, J = 4.9Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.12 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.45~7.55 (3H, m), 7.77~7.84 (3H, m), 8.29~8.39 (2H, m)

製造例 14

(E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジンの製造

(1) 2 - ジエチルホスホナトメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジンの製造

2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン (8.8g) を用い、製造例 1 - (1) と同様にして粗クロリド (8.37g) を得た。この粗クロリドを亜リン酸トリエチル (120mL) に溶かし 170 °C にて 24 時間攪拌した。反応溶液より過剰の亜リン酸トリエチルを減圧下溜去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (メタノール - 酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、表題化合物 (13.5g) を無色油状物として得た。

<sup>20</sup> <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (6H, t, J = 7.2Hz), 1.96~2.05 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.24~3.35 (6H, m), 4.08 (2H, q, J = 7.2Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.3Hz)

(2) (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジンの製造

<sup>25</sup> 2 - ジエチルホスホナトメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン (100mg) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、氷冷下、60 % 水素化ナトリウム - 油性 (21mg)、15 - クラウン - 5 (0.01mL) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌した。この混合溶液に、m - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (0.06mL) を加え室温にて 2 時間間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物（76mg）を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01~2.06 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.33~3.37 (4H, m), 6.19 (1H, d,  $J$  = 2.2Hz), 6.39 (1H, d,  $J$  = 2.2Hz), 7.15 (1H, d,  $J$  = 16.1Hz), 7.26~7.49 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J$  = 16.1Hz), 7.70~7.73 (1H, m), 7.82 (1H, brs)

製造例14で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例14と同様にして製造例15~28の化合物を得た。

10 製造例15

(E) - 2 - メチル - 6 - [2 - [2 - (N - メチルインドリル)] ビニル] - 4 - ピロリジノピリジン

15  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04 (4H, brs), 2.50 (3H, s), 3.56 (4H, brs), 3.88 (3H, s), 6.17 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 6.32 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 6.86 (1H, s), 7.08 (1H, ddd,  $J$  = 0.9Hz, 7.6Hz, 8.2Hz), 7.19 (1H, ddd,  $J$  = 0.9Hz, 7.6Hz, 8.2Hz), 7.30 (1H, dd,  $J$  = 0.9Hz, 8.2Hz), 7.14 (1H, d,  $J$  = 16.0Hz), 7.70 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J$  = 0.9Hz, 7.6Hz)

製造例16

20 (E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01~2.06 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.32~3.37 (4H, m), 6.21 (1H, d,  $J$  = 2.3Hz), 6.40 (1H, d,  $J$  = 2.3Hz), 7.20 (1H, d,  $J$  = 16.0Hz), 7.62 (1H, d,  $J$  = 16.0Hz), 7.73 (1H, brs), 7.97 (2H, brs)

製造例17

25 (E) - 2 - [2 - [2 - (N - メトキシンドリル)] ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン

30  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02~2.06 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.34~3.38 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.18 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 6.38 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 6.60 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J$  = 8.0Hz), 7.23 (1H, t,  $J$  = 8.0Hz), 7.30 (1H, d,  $J$  = 16.0Hz), 7.41 (1H, d,  $J$  = 8.0Hz), 7.55 (1H, d,  $J$  = 8.0

Hz), 7.65 (1H, d, J = 16.0Hz)

製造例 18

(E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (2 - ピリジル) ビニル] ピリジン

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99~2.08 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.30~3.37 (4H, m), 6.19 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.14 (1H, dd, J = 4.8Hz, 8.0Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.66 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.0Hz, 8.0Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.8Hz)

10 製造例 19

(E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3 - ピリジル) ビニル] ピリジン

15  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02~2.08 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.32~3.38 (4H, m), 6.20 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.15 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.28 (1H, dd, J = 4.8Hz, 8.0Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 1.6Hz, 2.0Hz, 8.0Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.8Hz, 8.0Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.0Hz)

製造例 20

(E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (4 - ピリジル) ビニル] ピリジン

20  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02~2.08 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.32~3.38 (4H, m), 6.21 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.40 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.25 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.41 (2H, d, J = 6.4Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.0Hz), 8.56 (2H, d, J = 6.4Hz)

25 製造例 21

(E) - 2 - [2 - (2 - インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

30  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (6H, brs), 3.32 (3H, s), 3.37 (4H, brs), 6.30 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.61 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 16.3Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.9Hz),

7.36 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.3Hz), 9.00 (1H, brs)

製造例 22

5 (E) - 2 - [2 - (3 - インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (6H, brs), 2.50 (3H, s), 3.37 (4H, brs), 6.38 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.01 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.10~7.30 (3H, m), 7.32~7.40 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 16.2Hz), 8.02~8.05 (1H, m), 8.75 (1H, brs)

10 製造例 23

(E) - 2 - [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

15 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (6H, brs), 2.32 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.56 (4H, brs), 6.44 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 16.0Hz)

製造例 24

(E) - 2 - メチル - 4 - ピペリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン

20 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (6H, brs), 2.49 (3H, s), 3.37 (4H, brs), 6.47 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.13 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.26~7.52 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.69~7.72 (1H, m), 7.81 (1H, brs)

製造例 25

25 (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68 (6H, brs), 2.49 (3H, s), 3.37 (4H, brs), 6.49 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.20 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.63 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.9Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.9Hz)

## 製造例 26

(E) - 2 - (2-ベンジルビニル) - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (6H, brs), 2.42 (3H, s), 3.30 (4H, brs), 3.55 (2H, d, J = 6.5Hz), 6.41 (1H, d, J = 15.6Hz), 6.40 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.76 (1H, dt, J = 6.5Hz, 15.6Hz), 7.15~7.32 (5H, m)

## 製造例 27

(E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (6H, brs), 2.49 (3H, s), 3.36 (4H, brs), 6.04 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.73 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.8Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.00 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.8Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.2Hz)

## 製造例 28

(E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (6H, brs), 2.49 (3H, s), 3.36 (4H, brs), 5.97 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.92 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.8Hz, 8.1Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.47 (1H, d, J = 16.2Hz)

## 製造例 29

2 - メチル - 6 - (1 - ナフチル) オキシメチル - 4 - ピロリジノピリジンの製造

2 - ヒドロキシメチル - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン (200mg) のクロロホルム (4mL) 溶液にトリエチルアミン (0.44mL) を加え、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.12mL) を加えた。氷冷下、30分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去し、粗メシラート (300mg) を得た。この粗メシラート (140mg) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に1 - ナフトール (98mg)、炭酸カリウム (180mg) を加え室温にて3日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し

エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物（102mg）を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.96~2.00 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.26~3.31 (4H, m), 5.26 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J$  = 2.2Hz), 6.61 (1H, d,  $J$  = 2.2Hz), 6.88~6.91 (1H, m), 7.32~7.51 (4H, m), 7.79~7.82 (1H, m), 8.38~8.41 (1H, m)

10 製造例29で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例29と同様にして製造例30~55の化合物を得た。

#### 製造例30

##### 2-メチル-6-(2-ナフチル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン

15  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95~2.00 (4H, m), 2.47 (3H, s), 3.26~3.30 (4H, m), 5.19 (2H, s), 6.18 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 6.50 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 7.23~7.34 (3H, m), 7.38~7.45 (1H, m), 7.69~7.76 (3H, m)

#### 製造例31

##### 2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン

20  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.98~2.03 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.27~3.31 (4H, m), 5.14 (2H, s), 6.20 (1H, d,  $J$  = 2.3Hz), 6.37 (1H, d,  $J$  = 2.3Hz), 7.05 (2H, d,  $J$  = 9.3Hz), 7.19 (2H, d,  $J$  = 9.3Hz)

#### 製造例32

##### 2-メチル-6-(3-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン

25  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99~2.03 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.23~3.32 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 6.41 (1H, d,  $J$  = 2.0Hz), 7.29~7.44 (2H, m), 7.79~7.88 (2H, m)

#### 製造例33

##### 2-(4-アセチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91~2.02 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.26~3.31 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.40 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.01~7.04 (2H, m), 7.91~7.94 (2H, m)

5 製造例 34

2-(3, 5-ジメチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97~2.01 (4H, m), 2.27 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.28~3.32 (4H, m), 5.03 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.59 (1H, m), 6.64 (2H, s)

10 製造例 35

2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98~2.04 (4H, m), 2.44 (3H, s), 3.27~3.32 (4H, m), 4.99 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.17 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.6Hz, 8.5Hz), 6.44 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5Hz)

15 製造例 36

2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98~2.04 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.27~3.32 (4H, m), 4.07 (2H, s), 6.16 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.03 (1H, dt, J = 1.1Hz, 8.0Hz), 7.12 (1H, dt, J = 1.1Hz, 8.0Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.1Hz, 8.0Hz), 7.51 (1H, dd, J = 1.1Hz, 8.0Hz), 12.59 (1H, brs)

20 製造例 37

2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)チオメチル-4-ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.98~2.02 (4H, m), 2.44 (3H, s), 3.25~3.30 (4H, m), 4.25 (2H, s), 6.17 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.0Hz), 8.09 (2H, d, J = 9.0Hz)

25 製造例 38

2-(3, 5-ジメチルフェニル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノ

ピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95~1.99 (4H, m), 2.25 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.24~3.26 (4H, m), 4.13 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.78 (1H, s), 7.00 (2H, s)

## 5 製造例 39

2-メチル-6-(2-ナフチルオキシメチル)-4-ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55~1.70 (6H, m), 2.48 (3H, s), 3.25~3.35 (4H, m), 5.18 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.21~7.42 (4H, m), 7.68~7.78 (3H, m)

## 10 製造例 40

2-メチル-6-フェノキシメチル-4-ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59~1.73 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.31~3.34 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.93~7.01 (3H, m), 7.26~7.31 (2H, m)

## 15 製造例 41

2-メチル-6-(1-ナフチル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (6H, brs), 2.48 (3H, s), 3.32 (4H, brs), 5.26 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.45~7.52 (2H, m), 7.78~7.82 (1H, m), 8.36~8.41 (1H, m)

## 20 製造例 42

2-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (6H, brs), 2.28 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.33 (4H, brs), 5.03 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.62 (1H, brs), 6.64 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 2.4Hz)

## 25 製造例 43

2-メチル-6-(4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

30 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (6H, brs), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H,

s), 3.33 (4H, brs), 5.04 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ )

製造例 44

5 2-メチル-4-ピペリジノ-6-(3-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (6H, brs), 2.45 (3H, s), 3.38 (4H, brs), 5.08 (2H, s), 6.47 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.12~7.26 (3H, m), 7.35~7.40 (1H, m)

10 製造例 45

10 2-メチル-4-ピペリジノ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (6H, brs), 2.45 (3H, s), 3.32 (4H, brs), 5.09 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 2.6\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J = 2.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ )

15 製造例 46

15 2-(4-プロモフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (6H, brs), 2.44 (3H, s), 3.31 (4H, brs), 5.02 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ )

20 製造例 47

20 2-メチル-6-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (6H, brs), 2.36 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.32 (4H, brs), 5.02 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, dd,  $J = 2.7\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 2.7\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ )

25 製造例 48

25 2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン

30  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (6H, brs), 2.57 (4H, s), 3.33 (4H,

m), 4.01 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.04 (1H, dt, J = 1.2Hz, 7.6Hz), 7.11 (1H, dt, J = 1.2Hz, 7.6Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.6Hz), 7.50 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.6Hz), 12.4 (1H, brs)

製造例49

5 2-メチル-6-(1-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49~1.58 (6H, m), 2.43 (3H, s), 3.11~3.15 (4H, m), 4.17 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 7.47~7.54 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.2Hz), 8.41 (1H, dd, J = 1.2Hz, 7.2Hz)

10 製造例50

15 2-メチル-6-(2-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49~1.56 (6H, m), 2.44 (3H, s), 3.16~3.21 (4H, m), 4.23 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.38~7.45 (3H, m), 7.67~7.77 (4H, m)

15 製造例51

20 2-(2-ベンズイミダゾリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64~1.68 (6H, m), 2.57 (3H, s), 3.36~3.40 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.17~7.19 (2H, m), 7.54~7.56 (2H, m)

25 製造例52

2-メチル-6-フェニルチオメチル-4-ピペリジノピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57~1.67 (6H, m), 2.42 (3H, s), 3.24~3.27 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.13~7.18 (1H, m), 7.22~7.27 (2H, m), 7.34~7.37 (2H, m)

25 製造例53

4-ホモピペリジノ-2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチルピリジン  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50~1.60 (4H, m), 1.70~1.80 (4H, m),

2.58 (3H, s), 3.42~3.48 (4H, m), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.05 (1H, dt,  $J = 1.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dt,  $J = 1.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 1.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J = 1.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$ ), 12.58 (1H, brs)

5 製造例 54

2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-モルホリノピリジン

$^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (3H, s), 3.23 (4H, t,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 3.77 (4H, t,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.05 (1H, dt,  $J = 1.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dt,  $J = 1.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J = 1.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J = 1.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ ), 11.93 (1H, brs)

10 製造例 55

2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-N-チアゾリジニルピリジン

$^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 3.15 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.32 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ), 8.19 (2H, d,  $J = 9.3\text{Hz}$ )

15 製造例 56

(E)-2-アミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジンの製造

(1) 2-ヒドラジノカルボニル-6-ヒドロキシエチル-4-ピペリジノピリジンの製造

2-エトキシカルボニル-6-ヒドロキシメチル-4-ピペリジノピリジン (2.00g) のエタノール (20mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (7.5mL) を加え室温にて1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製した後、表題化合物を含む画分を濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 (1.49g) を白色固体として得た。

30  $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60~1.75 (6H, m), 3.40~3.50 (4H, m),

4.06 (2H, brs), 4.65 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, brs)

(2) 2-t-ブトキカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-4-ピペリジノピリジンの製造

2-ヒドラジカルボニル-6-ヒドロキシエチル-4-ピペリジノピリジン (1.42g) の1N 塩酸 (40mL) 水溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (430mg) 水溶液 (20mL) を滴加し同温度にて5分間攪拌した。反応溶液を氷冷した1N 水酸化ナトリウム (40mL) - 鮫和重曹水 (10mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を鮫和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣にt-ブタノール (40mL) を加え1時間加熱還流した。反応溶液を鮫和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を鮫和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (545mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (9H, s), 1.60~1.70 (6H, m), 3.34~3.44 (4H, m), 4.51 (2H, s), 6.31 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ )

(3) 2-t-ブトキカルボニルアミノ-6-ホルミル-4-ピペリジノピリジンの製造

2-t-ブトキカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-4-ピペリジノピリジン (332mg) のジメチルスルホキシド (8.3mL) - トリエチルアミン (2.8mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯塩 (860mg) を加え室温にて1時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を鮫和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (316mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 1.55~1.75 (6H, m), 3.37~3.47 (4H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, s)

(4) (E) -2-t-ブトキカルボニルアミノ-6-(2-フェニルビニル) -

#### 4-ピペリジノピリジンの製造

ジエチル ベンジルホスホナート (0.26mL) のテトラヒドロフラン (6mL) 溶液に、氷冷下、60 %水素化ナトリウム-油性 (62mg)、15-クラウン-5 (0.01mL) を加え、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。この混合溶液に、2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-ホルミル-4-ピペリジノピリジン (313mg) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液を加え室温にて12時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (82mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (9H, s), 1.65 (6H, s), 3.39 (4H, brs), 6.48 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.95 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.16~7.38 (4H, m), 7.47~7.56 (3H, m)

(5) (E) -2-アミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジンの製造

(E) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン (45mg) にトリフルオロ酢酸 (0.5mL) を加え、室温にて15分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、酢酸エチルで希釈し飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し、表題化合物 (36mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65 (6H, s), 3.35 (4H, s), 5.68 (2H, brs), 5.75 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.25 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 16.2Hz), 7.24~7.40 (3H, m), 7.50~7.64 (3H, m)

製造例56で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例56と同様にして製造例57及び58の化合物を得た。

#### 製造例57

(E) -2-アミノ-4-モルホリノ-6-(2-フェニルビニル) ピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27 (4H, t, J = 5.1Hz), 3.82 (4H, t, J = 5.1Hz), 4.85 (2H, brs), 5.78 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.1Hz),

7.14~7.18 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.46 (1H, d, J = 15.6Hz),  
7.62~7.69 (2H, m), 8.59 (1H, d, J = 5.0Hz)

5 製造例 58

(E) - 2-アミノ-4-モルホリノ-6-[2-(2-ピリジル)ビニル]ピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.28 (4H, t, J = 5.1Hz), 3.84 (4H, t, J = 5.1Hz), 4.35 (2H, brs), 5.78 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.95 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.26~7.31 (3H, m), 7.51~7.57 (3H, m)

10 製造例 59

2-メチル-6-(1-ナフチルメチル)アミノ-4-ピペリジノピリジンの製造

(1) 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ピペリジノピリジンの製造

15 対応する原料を用い、製造例1-(1)と同様にして得られた2-エトキシカルボニル-6-メチル-4-ピペリジノピリジンを用い、製造例56-(1)、(2)と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (9H, s), 1.64 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.35 (4H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20 (1H, brs)

(2) 2-[N-t-ブトキシカルボニル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ]-6-メチル-4-ピペリジノピリジンの製造

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ピペリジノピリジン (10mg) のジメチルホルムアミド溶液 (1mL) に、冰冷下、60%水素化ナトリウム-油性 (2mg) を加え室温にて30分間攪拌した。この反応混合液に1-クロロメチルナフタレン (0.01mL) を加え室温にて1時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (6.5mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 1.50~1.80 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.19 (4H, m), 5.60 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.54 (1H,

d, J = 2.0Hz), 7.38~7.62 (4H, m), 7.75~7.82 (1H, m), 7.86~7.91 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.5Hz)

(3) 2-メチル-6-(1-ナフチルメチル)アミノ-4-ピペリジノピリジンの製造

5 2-[N-t-ブトキシカルボニル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ]-6-メチル-4-ピペリジノピリジンを用い、製造例56-(5)と同様にして表題化合物を得た。

10 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20~1.80 (6H, m), 2.38 (3H, s), 3.22 (4H, t, J = 5.4Hz), 4.89 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.35 (1H, d, J = 2.0Hz), 5.87 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.38~7.62 (4H, m), 7.75~7.82 (1H, m), 7.86~7.91 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.61 (1H, brs)

製造例60

2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピロリジノピリジンの製造

15 製造例1-(4)で得られた(E)-2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピロリジノピリジン(10mg)のエタノール溶液(1mL)に10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、表題化合物(10mg)を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97~2.01 (4H, m), 2.51 (3H, s), 3.10~3.16 (2H, m), 3.21~3.26 (4H, m), 3.47~3.52 (2H, m), 5.97 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.13 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.36~7.52 (4H, m), 7.69~7.72 (2H, m), 8.13~8.16 (1H, m)

25 製造例60で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例60と同様にして製造例61及び62の化合物を得た。

製造例61

(E)-2-イソプロピル-6-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジノピリジン

30 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65~1.78 (6H, m), 2.00~2.18 (2H, m),

2.65 (3H, s), 2.75 (2H, brt,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, brt,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.44~3.48 (4H, m), 6.31 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.37 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.15~7.28 (5H, m)

5 製造例 62

2-メチル-6-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジノピリジン

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (6H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.63 (6H, brs), 2.92~3.05 (5H, m), 3.27 (4H, brs), 6.30 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.41 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.15~7.28 (5H, m)

10 製造例 63

2-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンの製造

(1) 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンの製造

15 製造例 56-(2) で得られた 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシメチル-4-ピペリジノピリジンと p-ニトロフェノールを用い、製造例 29 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 1.64 (6H, brs), 3.34 (4H, brs), 5.00 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, dd,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 7.1Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 8.19 (2H, dd,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 7.1Hz)

20 (2) 2-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンの製造

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンを用い、製造例 56-(5) と同様にして表題化合物を得た。

25  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64 (6H, brs), 3.25~3.40 (4H, m), 4.67 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 5.77 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 6.33 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, dd,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 7.1Hz), 8.19 (2H, dd,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 7.1Hz)

製造例 63 で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例 63 と同様にして製造例 64 及び 65 の化合物を得た。

## 製造例 64

2-アミノ-6-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.62 (6H, brs), 2.28 (6H, s), 3.25~3.35 (4H, m), 4.55 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.42 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.57~6.66 (3H, m)

## 製造例 65

2-アミノ-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

10  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.66 (6H, brs), 3.37 (4H, brs), 4.91 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 2.0Hz), 5.92 (2H, s), 6.22 (2H, brs), 6.35 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.5Hz, 8.5Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.5Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5Hz)

## 製造例 66

15 2-メチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンの製造

製造例 63-(1)で得られた2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジンとヨードメタンを用い、製造例 59-(2)、(3)と同様にして表題化合物を得た。

20  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.63 (6H, brs), 2.88 (3H, d, J = 5.1Hz), 3.30 (4H, brs), 4.73 (1H, brs), 5.01 (1H, s), 5.62 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.2Hz), 8.18 (2H, d, J = 9.2Hz)

製造例 66で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例 66と同様にして製造例 67及び 68の化合物を得た。

## 25 製造例 67

2-エチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン

30  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.63 (6H, s), 3.20~3.36 (2H, m), 3.29 (4H, s), 4.66 (4H, brs), 5.00 (2H, s), 5.62 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.3Hz), 8.18 (2H,

d, J = 9.3Hz)

製造例 68

(E) - 2 - エチルアミノ - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジン

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.27 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.65 (6H, brs), 3.23~3.38 (6H, m), 4.72 (1H, brs), 5.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.25 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.92 (1H, d, J = 15.9Hz), 7.20~7.38 (3H, m), 7.50~7.60 (3H, m)

製造例 69

10 (E) - 2 - メチルアミノ - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジンの製造

製造例 56 - (4) で得られた (E) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジンとヨードメタンを用い、  
製造例 59 - (2)、(3) と同様にして表題化合物を得た。

15  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.70 (6H, brs), 2.90 (3H, s), 3.43 (4H, brs), 5.49 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.22 (1H, d, J = 2.2Hz), 6.84 (1H, d, J = 16.4Hz), 7.26~7.40 (3H, m), 7.54~7.63 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 16.4Hz)

20 製造例 69 で用いた原料をそれぞれ対応する原料に替え、製造例 69 と同様にして製造例 70~73 の化合物を得た。

製造例 70

(E) - 2 - メチルアミノ - 4 - モルホリノ - 6 - (2 - フェニルビニル) ピリジン

25  $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.93 (3H, d, J = 4.0Hz), 3.31 (4H, t, J = 4.9Hz), 3.85 (4H, t, J = 4.9Hz), 5.04 (1H, brs), 5.62 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.25 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.93 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.23~7.37 (3H, m), 7.50~7.60 (3H, m)

製造例 71

30 (E) - 2 - メチルアミノ - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00~2.08 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.34~3.39 (4H, m), 5.33 (1H, d, J = 2.0Hz), 5.38 (1H, brs), 6.03 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.98 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.43~7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.79 (1H, brs)

## 5 製造例 72

(E) - 2 - メチルアミノ - 4 - ピペリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (6H, s), 2.93 (3H, s), 3.34 (4H, brs), 4.79 (1H, brs), 5.65 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.98 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.38~7.52 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 15.7Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.78 (1H, s)

## 10 製造例 73

(E) - 2 - メチルアミノ - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] - 4 - ピロリジノピリジン

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2.00 (4H, brs), 2.90 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.31 (4H, brs), 5.53 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.18 (1H, brd, J = 4.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 16.6Hz), 7.56~7.68 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.36 (1H, d, J = 16.6Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.2Hz)

## 20 製造例 74

(E) - 2 - エチル - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジンの製造

(1) 2 - t - プチルジメチルシリルオキシメチル - 6 - エトキシカルボニル - 4 - ピロリジノピリジンの製造

25 2 - エトキシカルボニル - 6 - ヒドロキシメチル - 4 - ピロリジノピリジン (1.0g) のジメチルホルムアミド (10mL) 溶液にイミダゾール (567mg)、tert - プチルジメチルシリルクロリド (685mg) を室温にて順次加え 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、表題化合物(1.44g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.41 (3H, t, J = 7.6Hz), 1.68 (6H, brs), 3.42 (4H, brs), 4.45 (2H, q, J = 7.6Hz), 4.81 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.4Hz)

5 (2) 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ヒドロキシメチル-4-ピロリジノピリジンの製造

水素化アルミニウムリチウム(289mg)を0°Cにてテトラヒドロフラン(10mL)に懸濁させているところへ、2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-エトキシカルボニル-4-ピロリジノピリジン(1.44g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液をゆっくりと加え0°Cにて30分間攪拌した。反応液に水及び1N水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加えた後、酢酸エチル(100mL)及び無水硫酸ナトリウムを加え室温にて30分間攪拌した。反応液より不溶物を濾去し濾液から溶媒を溜去し、表題化合物(1.1g)を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.65 (6H, brs), 3.35 (4H, brs), 4.58 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.4Hz)

15 (3) 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ホルミル-4-ピロリジノピリジンの製造

20 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ヒドロキシメチル-4-ピロリジノピリジン(1.1g)のジメチルスルホキシド(15mL)溶液にトリエチルアミン(1.82mL)、三酸化硫黄ピリジン錯塩(1.04g)を室温にて順次加え30分間攪拌した。反応液を水に注ぎエチルエーテルで抽出した。エチルエーテル層は飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、表題化合物(875mg)を淡黄色油状物として得た。

25 <sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.68 (6H, brs), 3.35 (4H, brs), 4.80 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.20 (1H, d, J =

2.4Hz), 9.92 (1H, s)

(4) 2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジンの製造

氷冷下、60%水素化ナトリウム-油性 (63mg) をテトラヒドロフラン (8mL) に懸濁させているところへ、ジエチル ベンジルホスホナート (0.26mL) 及び15-クラウン-5 (0.02mL) を順次加え、窒素雰囲気下、0°C 及び室温にてそれぞれ30分間攪拌した。この混合溶液に、2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ホルミル-4-ピロリジノピリジン (350mg) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液を加え0°Cにて1時間間攪拌した。反応溶液にメタノールを加えた後、テトラヒドロフランを減圧溜去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (170mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.67 (6H, brs), 3.39 (4H, brs), 4.78 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.26~7.38 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.54~7.58 (2H, m)

(5) 2-ヒドロキシメチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジンの製造

2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジン (170mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、室温にて1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.05mL) を加え、窒素雰囲気下、一晩攪拌した。テトラヒドロフランを減圧溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (130mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67 (6H, brs), 3.40 (4H, brs), 4.65 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.26~7.42 (3H, m), 7.55~7.60 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 16.1Hz)

(6) 2-ホルミル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジンの  
製造

2-ヒドロキシメチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジン (130mg) のジメチルスルホキシド (5mL) 溶液にトリエチルアミン (0.25mL)、三酸化硫黄ピリジン錯塩 (140mg) を室温にて順次加え 30分間 5 搅拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製 10 し、表題化合物 (72mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70 (6H, brs), 3.45 (4H, brs), 6.90 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.13 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.30~ 15 7.42 (3H, m), 7.56~7.61 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 16.1Hz), 10.02 (1H, s)

(7) 2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジンの製造

2-ホルミル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジン (72mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、0°Cにて1M臭化メチルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液 (0.37mL) をゆっくり滴下し同温度にて 20 30分間搅拌した。反応溶液にメタノールを加えた後テトラヒドロフランを減圧溜去し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (70mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (3H, d, J = 6.2Hz), 1.69 (6H, brs), 3.38 (4H, brs), 4.77 (1H, q, J = 6.2Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.05 (1H, d, J = 15.4Hz), 7.28 (1H, dd, J = 6.8Hz, 16 6.8Hz), 7.45 (2H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.64 (1H, d, J = 15.4Hz)

(8) (E)-2-エチル-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジ

### ンの製造

2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(2-フェニルビニル)-4-ピロリジノピリジン (63mg) の酢酸エチル (5mL) 溶液にトリエチルアミン (0.03mL)、塩化メタンスルホニル (0.02mL) を室温にて順次加え 1 時間攪拌した。反応液より不溶物を濾去し濾液から溶媒を溜去し、メシル体を油状物として得た。次いで水素化アルミニウムリチウム (15.2mg) を 0°C にてテトラヒドロフラン (10mL) に懸濁させているところへ、メシル体のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液をゆっくりと加えた後、50°C にて 1 時間攪拌した。反応液に水及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加えた後、無水硫酸ナトリウムを加え室温にて 30 分時間攪拌した。反応液より不溶物を濾去し濾液から溶媒を溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (5mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (3H, d, J = 7.6Hz), 1.67 (6H, brs), 2.75 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.37 (4H, brs), 6.46 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.09 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 7.35 (2H, dd, J = 7.2Hz, 7.2Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.1Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.2Hz)

### 製造例 75

(E)-2-(2-フェニルビニル)-6-プロピル-4-ピペリジノピリジンの製造

(1) 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-(1-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジノピリジンの製造

2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ホルミル-4-ピペリジノピリジン (344mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に 1M 臭化エチルマグネシウムプロミド-テトラヒドロフラン溶液 (1.5mL) を -78°C にて加えた後、自然昇温し室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (201mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 0.96 (9H, s), 1.62 (6H, brs), 1.62~1.88 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 5.7Hz, 7.6Hz), 4.71 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.4Hz)

5 (2) 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-プロピル-4-ピペリジノピリジンの製造

10 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-(1-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジノピリジン (201mg) の酢酸エチル (5mL) - クロロホルム (5mL) 混合溶液にトリエチルアミン (0.09mL)、塩化メタンスルホニル (0.05mL) を室温にて順次加え 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去し、メシル体を油状物として得た。メシル体のエタノール (10mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液より不溶物を濾去し濾液から溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (80mg) を油状物として得た。

15 <sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12 (6H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 0.95 (9H, s), 1.62~1.85 (8H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.35 (4H, brs), 4.71 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4Hz)

20 (3) 2-ホルミル-6-プロピル-4-ピペリジノピリジンの製造

25 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-プロピル-4-ピペリジノピリジン (80mg) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液に室温にて 1M テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.24mL) を加え、窒素雰囲気下、一晩攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去し、得られた残渣のジメチルスルホキシド (5mL) 溶液にトリエチルアミン (0.11mL)、三酸化硫黄ピリジン錯塩 (63mg) を室温にて順次加え 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物（36mg）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.65 (6H, brs), 1.78 (2H, sext, J = 7.4Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.42 (4H, brs), 6.68 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4Hz), 9.96 (1H, s)

5 (4) (E) - 2 - (2 - フェニルビニル) - 6 - プロピル - 4 - ピペリジノピリジンの製造

氷冷下、60%水素化ナトリウム-油性（9mg）をテトラヒドロフラン（1mL）に懸濁させているところへ、ジエチル ベンジルホスホナート（0.04mL）及び15-クラウン-5（0.01mL）を順次加え、窒素雰囲気下、0℃及び室温にてそれぞれ30分間攪拌した。この混合溶液に、2-ホルミル-6-プロピル-4-ピペリジノピリジン（36mg）のテトラヒドロフラン（1.5mL）溶液を0℃にて加え室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物（21mg）を淡黄色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.67 (6H, brs), 1.77 (2H, sext, J = 7.4Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.36 (4H, brs), 6.45 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.10 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.26 (1H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.35 (2H, dd, J = 6.8Hz, 6.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.0Hz), 7.57 (2H, d, J = 6.8Hz)

#### 15 製造例 76

20 (E) - 2 - [2 - (4 - アミノフェニル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジンの製造

25 (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (4 - ニトロフェニル) ビニル] - 4 - ピペリジノピリジン（49mg）（製造例 25 の化合物）のメタノール（3mL）-水（1mL）溶液に鉄（51mg）、塩化アンモニウム（97mg）を加えた後、窒素雰囲気下、1.5時間加熱還流した。反応混合物をセライトろ過した後、メタノールを溜去した。得られた残渣を水で希釈した後、クロロホルムで抽出し、ク

ロロホルム層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノールークロロホルム）で精製し、表題化合物（10mg）を油状物として得た。

5  $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50~1.60 (6H, m), 2.60 (3H, s), 3.18~3.25 (2H, m), 3.45~3.50 (2H, m), 6.30~6.40 (2H, m), 6.55~6.65 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J$  = 16.5Hz), 7.45 (1H, d,  $J$  = 8.0Hz), 7.60 (1H, d,  $J$  = 16.5Hz)

## 10 産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管収縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤として有用である。

15

20

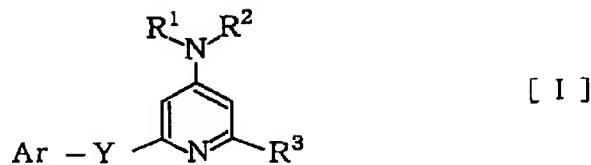
25

30

## 請求の範囲

### (1) 一般式 [I]

5



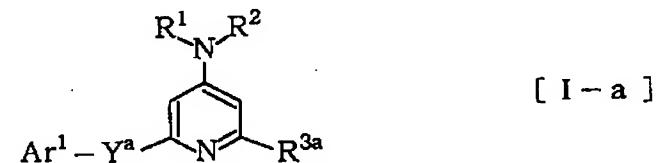
10

15

20

[式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3</sup>はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を；Yはエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-若しくは-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤。

### (2) 有効成分の化合物が一般式 [I-a]



25

30

35

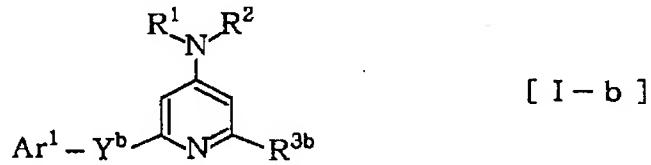
[式中、Ar<sup>1</sup>はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3a</sup>は低級アルキル基を；Y<sup>a</sup>はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-若しくは-S-CH<sub>2</sub>-で表される基を意味する]で表される化合物である請求

項1記載の神経ペプチドY受容体拮抗剤。

(3) 有効成分の化合物が (E) -若しくは (Z) -6-メチル-2-[2-(1-ナフチル) ビニル] -4-ピペリジノピリジン又は6-メチル-2-[2-(1-ナフチル) エチル] -4-ピペリジノピリジンである請求項2記載の神

5 経ペプチドY受容体拮抗剤。

(4) 有効成分の化合物が一般式 [I-b]



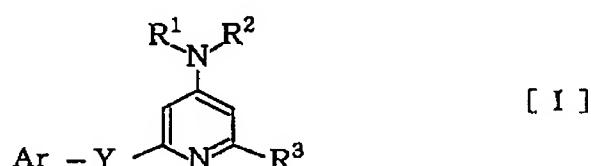
10

[式中、Ar¹はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R¹及びR²は同一又は異なって、低級アルキル基又はR¹及びR²の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R³bはアミノ基又は低級アルキルアミノ基を；Y¹は-CH₂-NH-で表される基を意味する]で表される化合物である請求項1記載の神経ペプチドY受容体拮抗剤。

15

(5) 一般式 [I]

20



25

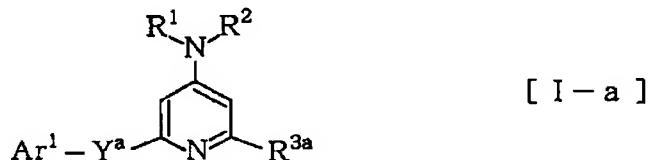
[式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R¹及びR²は同一又は異なって、低級アルキル基又はR¹及びR²の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R³はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を；Yはエチ

30

レン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は $-O-CH_2-$ 、  
 $-S-CH_2-$ 若しくは $-CH_2-NH-$ で表される基を意味する]で表される  
 化合物又はその塩を有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

(6) 有効成分の化合物が一般式 [I-a]

5

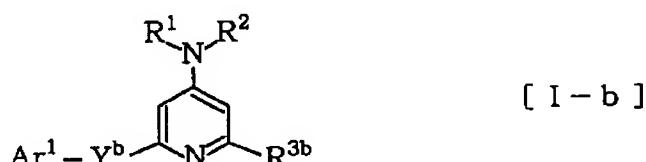


[式中、 $Ar^1$ はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を； $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、低級アルキル基又は $R^1$ 及び $R^2$ の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を； $R^{3a}$ は低級アルキル基を； $Y^a$ はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又は $-O-CH_2-$ 若しくは $-S-CH_2-$ で表される基を意味する]で表される化合物である請求項5記載の過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

(7) 有効成分の化合物が (E) -若しくは (Z) -6-メチル-2-[2-(1-ナフチル) ビニル] -4-ピペリジノピリジン又は6-メチル-2-[2-(1-ナフチル) エチル] -4-ピペリジノピリジンである請求項6記載の過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

(8) 有効成分の化合物が一般式 [I-b]

25

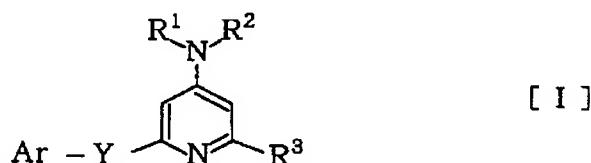


30

[式中、 $Ar^1$ はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を； $R^1$ 及び $R^2$ は同

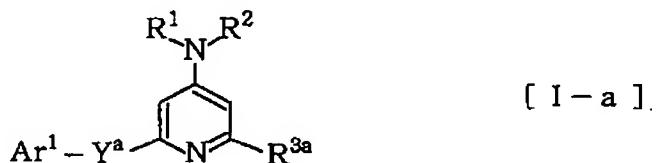
一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3b</sup>はアミノ基又は低級アルキルアミノ基を；Y<sup>b</sup>は-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物である請求項5記載の過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

5 (9) 一般式 [I]



10 [式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3</sup>はアミノ基、低級アルキル基又は低級アルキルアミノ基を；Yはエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-若しくは-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物（ただし、(E)-6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン、(Z)-6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン及び6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピペリジノピリジンを除く）又はその塩。

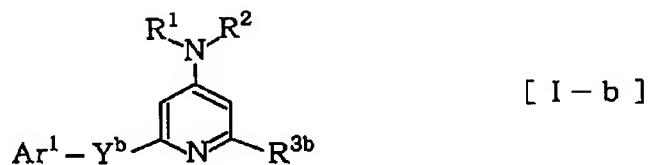
15 (10) 一般式 [I-a]



20 [式中、Ar<sup>1</sup>はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からな

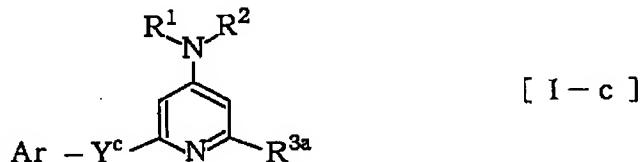
る群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3a</sup>は低級アルキル基を；Y<sup>a</sup>はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-若しくは-S-CH<sub>2</sub>-で表される基を意味する]で表される化合物（ただし、(E)-6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン、(Z)-6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)ビニル]-4-ピペリジノピリジン及び6-メチル-2-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピペリジノピリジンを除く）である請求項9記載の化合物。

(11) 一般式 [I-b]



[式中、Ar<sup>1</sup>はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアリール基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3b</sup>はアミノ基又は低級アルキルアミノ基を；Y<sup>a</sup>は-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する]で表される化合物である請求項9記載の化合物。

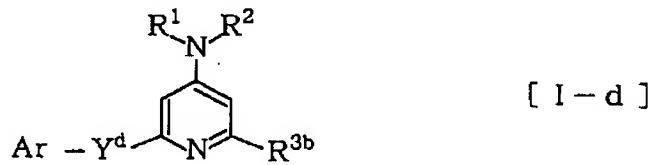
(12) 一般式 [I-c]



[式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる

群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3a</sup>は低級アルキル基を；Y<sup>c</sup>はプロペニレン基又は-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する】で表される化合物である請求項9記載の化合物。

5 (13) 一般式 [I-d]



10

[式中、Arはハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素芳香環基を；R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、低級アルキル基又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を；R<sup>3b</sup>はアミノ基又は低級アルキルアミノ基を；Y<sup>d</sup>はエチレン基、トリメチレン基、ビニレン基、プロペニレン基又は-O-CH<sub>2</sub>-若しくは-S-CH<sub>2</sub>-で表される基を意味する】で表される化合物である請求項9記載の化合物。

15

(14) Arがハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基及びアリール基からなる群より選択される置換基を有していてもよい複素芳香環基である請求項9記載の化合物。

20

(15) Yがプロペニレン基である請求項9記載の化合物。

(16) Arのアリール基がフェニル基又はナフチル基である請求項9記載の化合物。

(17) Arの複素芳香環基がピリジル基、インドリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基である請求項9記載の化合物。

25

(18) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の両者が互いに連結して酸素原子若しくは硫黄

原子を介していてもよいアルキレン基である請求項9記載の化合物。

(19) R<sup>3</sup>がメチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基である請求項9記載の化合物。

(20) R<sup>3</sup>がアミノ基、メチルアミノ基又はエチルアミノ基である請求項9記載の化合物。

(21) (E) - 2 - メチル - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] - 4 - ピロリジノピリジン、

(E) - 2 - メチル - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピロリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - (2 - ベンゾオキサゾリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - (2 - インドリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - [2 - (5 - メトキシインドリル) ] ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピロリジノピリジン、

(E) - 2 - メチル - 6 - (2 - フェニルビニル) - 4 - ピペリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - (2 - ベンゾオキサゾリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - (2 - ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

(E) - 2 - [2 - (3 - ビフェニリル) ビニル] - 6 - メチル - 4 - ピペリジノピリジン、

(E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - (2 - フェニルビニル) ピリジン、

(E) - 4 - ホモピペリジノ - 2 - メチル - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] ピリジン、

(E) - 2 - メチル - 4 - モルホリノ - 6 - [2 - (1 - ナフチル) ビニル] ピリジン、

(E) - 2 - メチル - 4 - ピロリジノ - 6 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

(E) - 2 - メチル - 6 - [2 - [2 - (N - メチルインドリル) ] ビニル] - 4 -

ピロリジノピリジン、

(E) -2-メチル-4-ピロリジノ-6- [2- (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

(E) -2- [2- [2- (N-メトキシインドリル)] ビニル] -6-メチル-4-ピロリジノピリジン、

(E) -2-メチル-4-ピロリジノ-6- [2- (2-ピリジル) ビニル] ピリジン、

(E) -2-メチル-4-ピロリジノ-6- [2- (3-ピリジル) ビニル] ピリジン、

10 (E) -2-メチル-4-ピロリジノ-6- [2- (4-ピリジル) ビニル] ピリジン、

(E) -2- [2- (2-インドリル) ビニル] -6-メチル-4-ピペリジノピリジン、

15 (E) -2- [2- (3-インドリル) ビニル] -6-メチル-4-ピペリジノピリジン、

(E) -2- [2- (3, 5-ジメチルフェニル) ビニル] -6-メチル-4-ピペリジノピリジン、

(E) -2-メチル-4-ピペリジノ-6- [2- (3-トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

20 (E) -2-メチル-6- [2- (4-ニトロフェニル) ビニル] -4-ピペリジノピリジン、

(E) -2- (2-ベンジルビニル) -6-メチル-4-ピペリジノピリジン、

(E) -2-メチル-6- [2- (2, 3-メチレンジオキシフェニル) ビニル] -4-ピペリジノピリジン、

25 (E) -2-メチル-6- [2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ビニル] -4-ピペリジノピリジン、

2-メチル-6- (1-ナフチル) オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、

2-メチル-6- (2-ナフチル) オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、

2-メチル-6- (4-ニトロフェニル) オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、

30

2-メチル-6-(3-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、  
2-(4-アセチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
5 2-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピロリジノピリジン、  
2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
10 2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)チオメチル-4-ピロリジノピリジン、  
2-(3,5-ジメチルフェニル)チオメチル-6-メチル-4-ピロリジノピリジン、  
2-メチル-6-(2-ナフチルオキシメチル)-4-ピペリジノピリジン、  
15 2-メチル-6-フェノキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-メチル-6-(1-ナフチル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-メチル-6-(4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
20 2-メチル-4-ピペリジノ-6-(3-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン、  
2-メチル-4-ピペリジノ-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)オキシメチルピリジン、  
25 2-(4-ブロモフェニル)オキシメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-メチル-6-(3-メチル-4-メチルチオフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジノピリジン、  
30 2-メチル-6-(1-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン、

2-メチル-6-(2-ナフチル)チオメチル-4-ピペリジノピリジン、  
2-(2-ベンズイミダゾリル)チオメチル-6-メチル-4-ピペリジノピ  
リジン、  
2-メチル-6-フェニルチオメチル-4-ピペリジノピリジン、  
5 4-ホモピペリジノ-2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチルピリジ  
ン、  
2-(2-インドリル)チオメチル-6-メチル-4-モルホリノピリジン、  
2-メチル-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-N-チアゾリジ  
ニルピリジン、  
10 (E)-2-アミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリジン、  
(E)-2-アミノ-4-モルホリノ-6-(2-フェニルビニル)ピリジン、  
(E)-2-アミノ-4-モルホリノ-6-[2-(2-ピペリジル)ビニル]ピ  
リジン、  
2-メチル-6-(1-ナフチルメチル)アミノ-4-ピペリジノピリジン、  
15 2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-ピロリジノピリジン、  
(E)-2-イソプロピル-6-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジノピリ  
ジン、  
2-メチル-6-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジノピリジン、  
2-アミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノピリ  
20 ジン、  
2-アミノ-6-(3,5-ジメチルフェニル)オキシメチル-4-ピペリジノ  
ピリジン、  
2-アミノ-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル-4-ピ  
ペリジノピリジン、  
25 2-メチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジ  
ノピリジン、  
2-エチルアミノ-6-(4-ニトロフェニル)オキシメチル-4-ピペリジ  
ノピリジン、  
(E)-2-エチルアミノ-6-(2-フェニルビニル)-4-ピペリジノピリ  
30 ジン、

(E) - 2-メチルアミノ - 6 - (2-フェニルビニル) - 4-ピペリジノピリジン、

(E) - 2-メチルアミノ - 4-モルホリノ - 6 - (2-フェニルビニル) ピリジン、

5 (E) - 2-メチルアミノ - 4-ピロリジノ - 6 - [2 - (3-トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

(E) - 2-メチルアミノ - 4-ピペリジノ - 6 - [2 - (3-トリフルオロメチルフェニル) ビニル] ピリジン、

10 (E) - 2-メチルアミノ - 6 - [2 - (1-ナフチル) ビニル] - 4-ピロリジノピリジン、

(E) - 2-エチル - 6 - (2-フェニルビニル) - 4-ピペリジノピリジン、

(E) - 2 - (2-フェニルビニル) - 6 - プロピル - 4-ピペリジノピリジン  
又は (E) - 2 - [2 - (4-アミノフェニル) ビニル] - 6 - メチル - 4-ピペリジノピリジンである請求項9記載の化合物。

15

20

25

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01015

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D213/74, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/55, C07D413/06, C07D401/06, C07D405/06, C07D405/12, C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D213/00-74, A61K31/00-55, C07D401/00-12, C07D405/00-12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/34873, A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), September 25, 1997 (25. 09. 97) & AU, 9720428, A	1-21
A	JP, 1-131157, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) & EP, 264833, A & US, 4839353, A	1-21
A	WO, 97/25041, A1 (ELI LILLY AND CO.), July 17, 1997 (17. 07. 97) & AU, 9722421, A	1-21
A	WO, 97/20823, A2 (NOVARTIS AG.), June 12, 1997 (12. 06. 97) & AU, 9676929, A & ZA, 9610020, A & WO, 97/20823, A3	1-21
A	WO, 97/20821, A1 (NOVARTIS AG.), June 12, 1997 (12. 06. 97) & AU, 9676926, A & ZA, 9610021, A	1-21

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search July 10, 1998 (10. 07. 98)	Date of mailing of the international search report July 14, 1998 (14. 07. 98)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/JP98/01015
---

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/00486, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD.), January 6, 1994 (06. 01. 94) & AU, 9343488, A & EP, 672055, A1 & US, 5670482, A	1-21

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01015

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. \* C07D213/74, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/55, C07D413/06, C07D401/06, C07D405/06, C07D405/12, C07D401/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. \* C07D213/00-74, A61K31/00-5.5, C07D401/00-12, C07D405/00-12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/34873, A1 (万有製薬株式会社) 25. 9月. 1997 (25. 09. 97) &AU, 9720428, A	1-21
A	JP, 1-131157, A (萬有製薬株式会社) 24. 5月. 1989 (24. 05. 89) &EP, 264833, A &US, 4839353, A	1-21
A	WO, 97/25041, A1 (ELI LILLY AND CO.) 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) &AU, 9722421, A	1-21

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

10. 07. 98

## 国際調査報告の発送日

14.07.98

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

斎藤 恵

4C 9164



電話番号 03-3581-1101 内線 6852

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO, 97/20823, A2 (NOVARTIS AG) 12. 6月. 1997 (12. 06. 97) &AU, 9676929, A &ZA, 9610020, A &WO, 97/20823, A3	1-21
A	WO, 97/20821, A1 (NOVARTIS AG) 12. 6月. 1997 (12. 06. 97) &AU, 9676926, A &ZA, 9610021, A	1-21
A	WO, 94/00486, A1 (WELLCOME FOUNDATION LTD) 6. 1月. 1994 (06. 01. 94) &AU, 9343488, A &EP, 672055, A1 &US, 5670482, A	1-21